

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Moderne Behandlungsoptionen des
sekundären Hyperparathyreoidismus
vor dem Hintergrund
kardiovaskulärer Kalzifizierung**

Zitt E

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2014; 21 (1), 14-19

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Moderne Behandlungsoptionen des sekundären Hyperparathyreoidismus vor dem Hintergrund kardiovaskulärer Kalzifizierung

E. Zitt

Kurzfassung: Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) hat unbehandelt deletäre Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme. In den vergangenen Jahren ist die kardiovaskuläre Kalzifizierung als Folge der mit dem sHPT einhergehenden Veränderungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels und der zu dessen Therapie eingesetzten medikamentösen Interventionen in den Mittelpunkt der Forschung und Behandlungskonzepte gerückt. Sämtliche eingesetzten Therapien sind effektiv im Hinblick auf eine Korrektur der laborchemisch fassbaren Veränderungen im Rahmen des sHPT, aber nur sehr wenige auch klinisch in ihrer Auswirkung auf die kardiovaskuläre Kalzifizierung und patientenbezogene Endpunktdaten (Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität) in aussagekräftigen Studien untersucht. Das Fehlen qualitativ hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien darf nicht zu einem nihilistischen Ansatz führen. Aufgrund unzureichender Daten ist keine der Therapieoptionen (Phosphatbinder, Vitamin-D-Substitution, Kalzimetikum,

Parathyreoidektomie) grundsätzlich den anderen überlegen. Ein breiteres therapeutisches Fenster verlangt oft eine Kombination dieser Behandlungsoptionen und eine Individualisierung der sHPT-Therapie.

Schlüsselwörter: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Kalzifizierung, Phosphatbinder, Vitamin D, Cinacalcet

Abstract: Modern Treatment Options of Secondary Hyperparathyroidism in the Context of Cardiovascular Calcification. Untreated secondary hyperparathyroidism (sHPT) has deleterious effects on various organ systems. In recent years, cardiovascular calcification as a result of sHPT-associated alterations in bone and mineral metabolism and therapeutic interventions used for its treatment has become the focus of research and treatment concepts. All the therapies used have proven to be effective in terms

of correction of the laboratory changes of sHPT, but only very few have also been evaluated clinically in their effect on cardiovascular calcification and patient-related outcome data (mortality, cardiovascular morbidity). Whereas there are insufficient high-quality randomized controlled trials in the field, this shortcoming should not lead to a nihilistic approach to the relevant clinical problems of patients with sHPT. Nevertheless, because of insufficient clinical data, a single treatment modality, be it phosphorus binders, vitamin D substitution with inactive forms or calcitriol (or vitamin D analogue), calcimimetic, or parathyroidectomy, may not claim to be uniformly superior to the others. A wider therapeutic window often prompts the use of a combination of these options and individualization of sHPT management. **J Miner Stoffwechs 2014; 21 (1): 14–9.**

Key words: secondary hyperparathyroidism, kidney disease, cardiovascular calcification, phosphate binder, vitamin D, cinacalcet

■ Einleitung

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) stellt den adaptiven und schließlich sehr oft maladaptiven Versuch des Körpers dar, den infolge der abnehmenden Nierenfunktion gestörten Kalzium-, Phosphat- und Vitamin-D-Metabolismus zu kontrollieren. Damit einhergehende Veränderungen der Kalzium- und Phosphathomöostase führen zu erhöhten Spiegeln des Phosphatonins Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23), einer verminderten renalen Phosphatausscheidung, erhöhtem Serum-Phosphat und einer reduzierten Synthese von Kalzitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$), der aktiven Form von Vitamin D. Diese Veränderungen resultieren in einer gesteigerten Sekretion und Synthese von Parathormon (PTH) und einer Nebenschilddrüsenhyperplasie [1].

Daten aus experimenteller Forschung und klinischen Observationsstudien belegen, dass diese Veränderungen im Mineralstoffwechsel zu vaskulärer [2, 3] und valvulärer [4] Kalzifizierung führen und direkt assoziiert sind mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie einer exzessiven Gesamtmortalität [5]. Kardiovaskuläre Todesursachen führen die Liste der häufigsten Todesursachen bei

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz an, wobei der plötzliche Herztod überwiegt und nicht die klassischen Atherosklerose-assoziierten Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder ischämischer zerebraler Insult [6]. Zunehmend wird hierbei der vaskulären Kalzifizierung – insbesondere der Koronararterienverkalkung – eine bedeutende ursächliche Rolle zugeschrieben. Mit der Nierenerkrankung einhergehende Veränderungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels, aber auch Folgen der therapeutisch gesetzten Interventionen mit Auswirkung auf die kardiovaskuläre Kalzifizierung stehen daher im Mittelpunkt des Interesses. Von den beschriebenen Störungen ist ein erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit dem höchsten Risiko für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität vergesellschaftet, gefolgt von erhöhtem Serum-Kalzium und PTH [5].

Abgesehen von diesen extraskelletalen Effekten führt der sHPT auch zu signifikanten Veränderungen im Knochenmetabolismus, welche in Form der verschiedenen Typen der renalen Osteodystrophie ersichtlich werden [7, 8]. Dieses klinische Syndrom, welches Veränderungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels sowie kardiovaskuläre Pathologien (im engeren Sinn kardiovaskuläre Kalzifizierung) umfasst, wurde unter dem Begriff „CKD-MBD“ (Chronic Kidney Disease-related Mineral and Bone Disorder) zusammengefasst [8]. Darüber hinaus führt der sHPT auch zu verschiedenen anderen Komplikationen der terminalen Niereninsuffizienz wie Knochenschmerzen und Frakturen, Myalgien und Myopathien, sexueller Dysfunktion, gestörter Hämatopoese, verminderter Immunabwehr, Pruritus und Kalziphylaxie (kalzifizierende urämische Arteriopathie) [9]. Eine Übersicht des derzeitigen Verständnisses der Pathogenese des sHPT stellt Abbildung 1 dar.

Eingelangt am 1. Juli 2013; angenommen am 30. Juli 2013

Aus der Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Akademisches Lehrkrankenhaus LKH Feldkirch, und dem Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Emanuel Zitt, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Akademisches Lehrkrankenhaus LKH Feldkirch, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: emmanuel.zitt@lkhf.at

Aktuelle therapeutische Strategien in der Behandlung des sHPT beinhalten die Modifikation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels über eine diätetische Kalzium- und Phosphatrestriction, Kalzium- und Phosphatelimination mittels Dialyse (bei terminaler Niereninsuffizienz), Gabe von Phosphatbindern (kalziumhaltig bzw. -frei), Gabe von Vitamin-D-Präparaten (natives Vitamin D = Cholecalciferol, Kalzitriol und neuere Analoga), Gabe des Kalziummimetikums Cinacalcet und schließlich die Parathyreoidektomie bei sehr schwer ausgeprägtem und medikamentös nicht kontrollierbarem sHPT.

Diese Interventionen konnten Verbesserungen der biochemischen Parameter (PTH, Kalzium, Phosphat), der Knochenhistologie und -histomorphometrie sowie kardiovaskulärer Kalzifikationen zeigen, aber es ist noch immer ungewiss, ob Verbesserungen dieser Surrogatparameter auch wirklich zu einem verbesserten Patienten-Outcome führen. Über die Jahre (wenn nicht Jahrzehnte) waren die Behandlungsstrategien des sHPT primär auf die Knochengesundheit gerichtet, aber neue experimentelle Erkenntnisse auf dem Gebiet der kardiovaskulären Kalzifizierung und epidemiologische Daten zu einem gesteigerten kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko haben in den vergangenen Jahren den Fokus vom Knochen auf die kardiovaskuläre Gesundheit und hier im Besonderen auf die kardiovaskuläre Kalzifizierung richten lassen.

■ Phosphatrestriction und Phosphatbinder

Eine Assoziation zwischen Hyperphosphatämie und vaskulärer Kalzifizierung konnte sowohl im Prädialysestadium [11] als auch bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz [2, 12] nachgewiesen werden. Experimentell konnte gezeigt werden, dass es sich bei der vaskulären Kalzifizierung um einen organisierten und regulierten Zellprozess mit großer Ähnlichkeit zur Knochenneubildung handelt, der zumindest teilweise über eine Expression osteogener Proteine (Osteokalzin, Osteonectin, Alkalische Phosphatase, Kollagen Typ I) mit konsekutiver Transdifferenzierung glatter Gefäßmuskelzellen in Osteoblasten induziert wird [13]. Hohe Phosphatkonzentrationen können auf zellulärer Ebene die Expression dieser osteogenen Proteine über bestimmte Transkriptionsfaktoren (cbfa1, BMP-2) steigern [14–16]. Darüber hinaus zeigen robuste und wiederholt bestätigte epidemiologische Daten eine klare Assoziation zwischen erhöhten Phosphatwerten und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. gesteigerter Gesamtmortalität [17, 18]. Der exakte Schwellenwert, dessen Überschreiten zu einem signifikant erhöhten Risiko führt, ist nicht definitiv bekannt und variiert über die Studien zwischen 1,6 und 2,3 mmol/l [5]. Bislang wurde in keiner randomisierten placebokontrollierten Studie überprüft, ob eine Behandlung der Hyperphosphatämie mit Phosphatsenkung in einen bestimmten Zielbereich das Out-

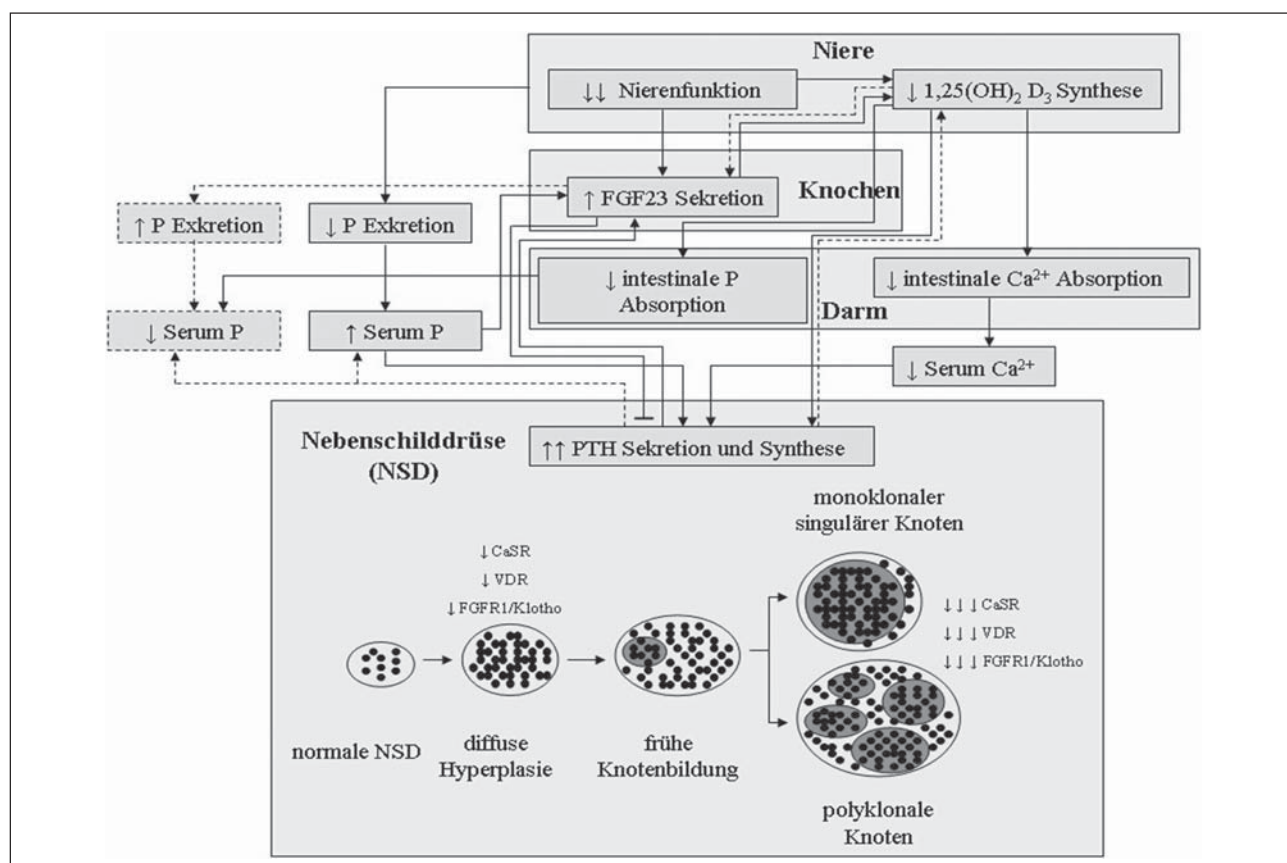


Abbildung 1: Pathogenese des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT). Die Abnahme der Nierenfunktion führt zu einer verminderten renalen Konversion von $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Kalzitriol) über das Enzym CYP27B1 ($25(\text{OH})\text{D}-1\alpha$ -Hydroxylase) und einem erhöhten Serum-Phosphatspiegel infolge einer reduzierten renalen Phosphatausscheidung. Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und deutlich verminderte Kalzitriolspiegel führen zu einer gesteigerten PTH-Sekretion und PTH-Synthese in den Nebenschilddrüsenzellen. Vermehrt sezerniertes FGF23, als Gegenregulation der verminderten renalen Phosphatausscheidung, verstärkt die Aktivitätsreduktion der residuellen renalen $25(\text{OH})\text{D}-1\alpha$ -Hydroxylase, wodurch es die Entwicklung des sHPT fördert. Diese metabolischen Veränderungen werden auf molekularer Ebene begleitet von einer Downregulation und verminderten Expression des Calcium-sensing-Rezeptors und Vitamin-D-Rezeptors auf/in den Nebenschilddrüsenzellen, wodurch sich die inadäquate Antwort der NSD auf Kalzium und Kalzitriol erklärt. Gestrichelte Linien stellen „versuchte adäquate“ gegenregulatorische Mechanismen dar. Mod. nach [10].

FGF23: Fibroblast Growth Factor-23; P: Phosphat; Ca^{2+} : Kalzium; CaSR: Calcium-sensing-Rezeptor; VDR: Vitamin-D-Rezeptor; FGFR1: Fibroblast Growth Factor Receptor-1; NSD: Nebenschilddrüse.

come der Patienten verbessert. Die KDIGO-Leitlinien von 2009 empfehlen, die Serum-Phosphatwerte in Richtung Normbereich zu senken, ohne dass definierte Zielkonzentrationen angegeben werden [19] (im Gegensatz zu den älteren KDOQI-Leitlinien von 2003 mit Zielbereich 1,13–1,78 mmol/l bei Dialysepflichtigkeit, 0,87–1,49 mmol/l bei chronischer Nierenerkrankung Stad. 3 und 4 [eGFR 59–15 ml/min]; [20]).

Die Therapie der Hyperphosphatämie umfasst im Wesentlichen eine diätetische Phosphatrestriktion und die Gabe von Phosphatbindern. Eine diätetische Phosphatrestriktion ist zwangsläufig auch mit einer Einschränkung der oralen Eiweißzufuhr verbunden, da eiweißreiche Nahrung die Hauptquelle der diätetischen Phosphatzufuhr darstellt [21]. Eine reduzierte Eiweißzufuhr kann zu Malnutrition führen, was wiederum v. a. bei Dialysepatienten mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist [22]. Eine Möglichkeit der proteinunabhängigen Phosphateinschränkung besteht darin, phosphathaltige Zutaten in Fertiggerichten und Getränken zu vermeiden [23–25]. Denn im Gegensatz zu den natürlichen Phosphatquellen wie Fleisch und Milchprodukten erfolgt hierbei eine alleinige Phosphatzufuhr ohne energiereichen Eiweißanteil. Eine weitere Option besteht darin, Eiweißquellen mit niedrigem Phosphat/Protein-Verhältnis zu bevorzugen [26]. Ernährungsrichtlinien empfehlen, bei Dialysepatienten die tägliche diätetische Phosphatzufuhr auf 800–1000 mg (25–35 mmol) zu beschränken [27]. Dennoch reichen in der Regel bei den meisten Patienten diätetische Maßnahmen alleine nicht aus, um die orale Phosphatzufuhr suffizient einzuschränken, aber sie helfen, Phosphatbinder einzusparen und die tägliche Tablettenlast zu senken.

Unabhängig von der verwendeten Phosphatbinderklasse senken orale Phosphatbinder durch die verminderte intestinale Phosphatresorption die Serum-Phosphatkonzentration effektiv. Während bislang keine randomisierte placebokontrollierte Studie durchgeführt wurde, die eine Verbesserung des Patienten-Outcome durch Senkung der Serum-Phosphatspiegel mittels Phosphatbinder gezeigt hätte, war in einer großen prospektiven Beobachtungsstudie die Gabe eines Phosphatbinders (vs. kein Phosphatbinder) bei inzidenten Dialysepatienten mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert, unabhängig von absoluter Serum-Phosphatkonzentration und Begleitmedikation [28]. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 3b und 4 (eGFR 20–45 ml/min) konnten in einer kleinen, randomisierten placebokontrollierten Pilotstudie mit der Einnahme von Phosphatbindern (in relativ hoher Dosierung) zwar der Serum-Phosphatspiegel und die Harnphosphatausscheidung gesenkt sowie ein Fortschreiten des sHPT verhindert werden, gleichzeitig kam es aber überraschenderweise im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Zunahme der Verkalkung von Koronararterien und abdomineller Aorta [29].

Verfügbare Phosphatbinder umfassen Kalziumkarbonat, Kalziumazetat, Aluminiumhydroxid, Sevelamkarbonat, Lanthan-karbonat sowie die neueren Produkte Magnesium-/Kalziumkarbonat, Magnesiumkarbonat/Kalziumazetat, Eisenzitat, SBR759 (Polymerkomplex aus Eisenoxid und Stärke) und PA21 (Eisenoxyhydroxid). Derzeit kann keiner der verfügbaren Phosphatbinder *per se* favorisiert werden, weil keine Daten existieren, die eine bewiesene Überlegenheit eines

Phosphatbinders oder einer Phosphatbinderklasse hinsichtlich relevanter klinischer Parameter belegen [30]. Die kalziumhaltigen Phosphatbinder ermöglichen eine stärkere Phosphatsenkung als Sevelamer oder Lanthan, zeichnen sich jedoch durch eine höhere Rate behandlungsinduzierter Hyperkalzämien aus (insbesondere bei gleichzeitiger Therapie mit Kalzitriol oder Vitamin-D-Analoga), die möglicherweise zu einer verstärkten kardiovaskulären Kalzifizierung beiträgt [31]. Die KDOQI-Leitlinien empfehlen, die tägliche Kalziumzufuhr mit kalziumhaltigen Phosphatbindern auf 1500 mg elementares Kalzium zu limitieren [20]. Es existieren jedoch keine Daten, auf Basis derer eine sichere Obergrenze für die tägliche Kalziumzufuhr angegeben werden könnte. Zudem sind sicherlich auch immer die jeweilige Begleittherapie (Vitamin-D-Präparate oder Cinacalcet) sowie auch die ossäre Kalziumbufferkompetenz in Abhängigkeit vom Knochenstoffwechsel („high-turnover“ vs. adynam) zu berücksichtigen. Eine zurückhaltende Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder wird von manchen Autoren bei vorliegender kardiovaskulärer Erkrankung, nachgewiesener vaskulärer oder valvulärer Kalzifizierung, höherem Lebensalter (> 65 Jahre), bestehendem Diabetes mellitus und nachgewiesener adynamer Knochenkrankheit empfohlen [32, 33]. Bei Hyperkalzämie verbietet sich die Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder. Initiale Hinweise für eine langsamere oder verminderte Progression der kardiovaskulären Kalzifizierung bei Sevelamer-behandelten Patienten im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern [34, 35] konnten in späteren und größeren Studien nicht mehr bestätigt werden [30, 36]. Im Hinblick auf die Gesamtmortalität ließ sich kein Unterschied zwischen Kalziumkarbonat und Kalziumazetat bzw. zwischen Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern nachweisen [30, 37]. Für die anderen Phosphatbinder stehen Studien mit dem Endpunkt Gesamtmortalität aus.

■ Vitamin-D-Therapie

Gemäß den KDIGO-Leitlinien von 2009 stellt ein Vitamin-D-Mangel (25-OH-D < 30 ng/ml) bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz (Stad. 3 und 4) eine mögliche Ursache eines Hyperparathyreoidismus dar, sodass eine Spiegelbestimmung und gegebenenfalls Substitution (hierzulande mit Cholecalciferol) in dieser Konstellation empfohlen werden [19]. Ob auch bei terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz die Substitution mit nativem Cholecalciferol von klinischem Nutzen ist (als Substrat für eine extrarenale Kalzitriolbildung), kann derzeit aufgrund fehlender Studiendaten und der Möglichkeit der Übertragbarkeit aus der Allgemeinbevölkerung nicht beantwortet werden. Die Richtlinien empfehlen keine grundsätzliche Substitution.

Die Behandlung des sHPT mit Kalzitriol oder Vitamin-D-Analoga (Paricalcitol, Alfalcidol) stellt eine etablierte Therapie dar. Die aktuellen Praxisleitlinien empfehlen die Einleitung dieser Therapie bei Patienten mit erhöhten oder trendmäßig steigenden PTH-Werten [19]. Phosphat- und Kalziumwerte im Zielbereich stellen eine Voraussetzung für eine erfolgreiche und toxizitätsarme Anwendung dar. Aufgrund der diesen Substanzen inhärenten Wirkung auf Kalzium- und Phosphatstoffwechsel (vermehrte intestinale Resorption, er-

höhtes Risiko für Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie), der starken Assoziation zwischen Hyperphosphatämie und Mortalität sowie experimenteller Daten, die eine gesteigerte vaskuläre Kalzifizierung bei hoch dosierter Gabe dieser Substanzen belegen, scheint eine Hochdosistherapie mit Kalzitriol oder Vitamin-D-Analoga kontraproduktiv. Daher wird eine niedrig dosierte Initialtherapie (z. B. Kalzitriol 0,25 µg/d p.o. oder 0,25 µg 3× pro Woche p.o. oder 0,50 µg 3× pro Woche i.v.) empfohlen. Mehrere Beobachtungsstudien weisen auf einen möglichen Überlebensvorteil von Dialysepatienten unter Kalzitriol- oder Vitamin-D-Analoga-Therapie hin [38–41]; randomisierte kontrollierte Studien zur Überprüfung der Kausalität dieses Zusammenhangs fehlen jedoch bislang. Für keine der verfügbaren Substanzen ist eine gesicherte Überlegenheit hinsichtlich relevanter klinischer Parameter belegt, sodass derzeit die Substanzwahl individualisiert und kostensparend erfolgen kann. Entsprechend den KDIGO-Leitlinien soll ein PTH-Zielbereich zwischen ungefähr dem 2-Fachen und dem 9-Fachen des oberen Normalbereichs des jeweiligen PTH-Assays angestrebt werden [19, 42]. Dieser weite Zielbereich berücksichtigt die signifikante Interassayvariabilität der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden PTH-Assays [43, 44], die fehlende Möglichkeit einer sicheren Voraussage bezüglich Knochenhistologie und -histomorphometrie mittels PTH in diesem Bereich und die epidemiologischen Beobachtungen einer erhöhten Gesamtmortalität bei PTH-Werten > 300–600 pg/ml [5, 42, 45]. Führt die Therapie mit Kalzitriol oder Vitamin-D-Analoga nicht zu einer adäquaten PTH-Senkung oder treten dosislimitierende Nebeneffekte – insbesondere Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie – auf, kann alternativ oder ergänzend in Kombination das Kalzिमimetikum Cinacalcet eingesetzt werden.

■ Cinacalcet

Das Kalzिमimetikum Cinacalcet ist ein allosterischer Modulator des Calcium-sensing-Rezeptors, der die Empfindlichkeit des Rezeptors gegenüber extrazellulärem Kalzium erhöht. Daraus resultiert eine verminderte PTH-Sekretion und Hemmung der NSD-Zellproliferation [46–48]. Mit der Reduktion der PTH-Spiegel geht auch eine Senkung der Serum-Kalzium- und Serum-Phosphatkonzentration einher [49]. Cinacalcet ist das einzige derzeit verfügbare Präparat dieser Substanzklasse. Mit Cinacalcet erreichen mehr Patienten die angestrebten biochemischen Zielwerte [49–51], eine anhaltende Kontrolle des sHPT über zumindest 3 Jahre ist dokumentiert [52]. Während Kalzitriol und Vitamin-D-Analoga über eine gesteigerte intestinale Phosphatresorption zu einem Anstieg der Phosphatwerte führen, lässt sich unter Cinacalcet ein phosphatsenkender Effekt beobachten [53, 54]. Neben der Kontrolle der biochemischen Parameter Kalzium, Phosphat und PTH ließen sich für Cinacalcet in nachträglichen Subanalysen der Phase-III-Studien günstige Effekte auf die Hospitalisierungsfrequenz aus kardiovaskulären Gründen, die Frakturrate, die Parathyreoid-ektomiehäufigkeit und die Lebensqualität nachweisen [55]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie führte die Einnahme von Cinacalcet additiv zur Standardtherapie mit Phosphatbindern und Vitamin-D-Präparaten (vs. kein Cinacalcet) zu einer signifikant verminderten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten, wobei der größte Überlebens-

vorteil bei Patienten mit schwer ausgeprägtem sHPT (PTH > 600 pg/ml) nachweisbar war [56]. Zur Bestätigung dieser Beobachtungsdaten wurde eine der größten randomisierten und kontrollierten Studien in der Nephrologie initiiert, die EVOLVE-Studie. Diese untersuchte an 3883 dialysepflichtigen Patienten mit sHPT, inwieweit die sHPT-Therapie mit Cinacalcet zusätzlich zur Standardtherapie (Phosphatbinder und/oder Vitamin-D-Präparate) das Outcome von Hämodialysepatienten im Hinblick auf Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Morbidität verbessern kann. Der primäre Studienendpunkt (bestehend aus Zeit bis zum Eintreten des Todes oder eines nichttödlichen kardiovaskulären Ereignisses) wurde in der ITT-Analyse mit Cinacalcet im Vergleich zu Placebo um 7 % reduziert, wobei dieser Unterschied aber keine statistische Signifikanz erreichte. Die definitive Interpretation dieser Studie wird jedoch durch eine hohe „Drop-out“-Rate in der Cinacalcet-Gruppe und einer hohen „Drop-in“-Rate in der Placebogruppe (fast 20 % der Patienten wurden im Studienverlauf trotz Zuteilung in die Placebogruppe mit kommerziell erhältlichem Cinacalcet behandelt) erschwert. Die Startdosis liegt in der Regel bei 30 mg einmal täglich mit Dosistitrationen im Abstand von 2–4 Wochen. Aufgrund der hypokalzämischen Wirkung ist eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalziumspiegel notwendig; bei niedrigen Kalziumwerten ist entsprechend eine Dosisanpassung oder Kombination mit niedrig dosiertem Kalzitriol bzw. Vitamin-D-Analagon indiziert. Tierexperimentelle Daten und eingeschränkt auch klinische Beobachtungsstudien weisen auf eine mögliche Verzögerung der Progression einer valvulären und vaskulären Kalzifizierung hin [57–59]. In der ADVANCE-Studie wurde diese Beobachtung an 360 prävalenten Dialysepatienten überprüft, indem randomisiert eine Patientengruppe mit Cinacalcet und niedrig fix dosiertem Kalzitriol oder Vitamin-D-Analagon, eine andere Gruppe mit flexibel dosiertem Kalzitriol oder Vitamin-D-Analagon über 1 Jahr behandelt wurde. Die Dosis der kalziumhaltigen Phosphatbinder wurde über die Studiendauer konstant gehalten, beide Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt hinsichtlich der mit den Phosphatbindern aufgenommenen Menge an elementarem Kalzium. Nach 1 Jahr fand sich unter der Kombinationstherapie (Cinacalcet mit niedrig dosiertem Vitamin D) eine signifikant geringere Kalzifizierungsprogression der Aortenklappe, wenn auch der primäre Endpunkt der Koronarverkalkung im Agatston-Score trotz numerisch geringerer Kalzifizierungstendenz die statistische Signifikanz nicht erreichte ($p = 0,073$) [60].

Für Patienten im Prädialysestadium ist Cinacalcet nicht zugelassen. Bei persistierendem Posttransplanthyperparathyreoidismus bietet Cinacalcet in der typischen Laborkonstellation mit Hyperkalzämie, Hypo- bis Normophosphatämie und Hyperparathyreoidismus eine therapeutische Möglichkeit; es handelt sich hierbei jedoch um eine „Off-label“-Anwendung.

■ Parathyreoidektomie

Ein medikamentös therapierefraktärer sHPT mit PTH-Werten > 800 pg/ml und gleichzeitig bestehender Hyperkalzämie oder Hyperphosphatämie oder eine Kalziphyllaxie (kalzifizierende urämische Arteriolopathie) mit gleichzeitigem HPT und fehlendem Ansprechen auf Cinacalcet stellen eine Indikation zur

Parathyreoidektomie dar [20, 61]. Bei rezidivierendem oder persistierendem HPT kann auch nach Parathyreoidektomie im Bedarfsfall Cinacalcet erfolgreich eingesetzt werden [62].

Nach einer Nierentransplantation kann nach 1 Jahr in bis zu 25 % der Fälle ein persistierender HPT trotz adäquater Nierenfunktion beobachtet werden, wobei der Schweregrad des sHPT zum Zeitpunkt der Transplantation ein entscheidender Indikator für die Persistenz des HPT darstellt [63]. Zirka 3 Monate nach der Transplantation wird die Einleitung einer Therapie empfohlen, weil später nur mehr sehr selten eine spontane Besserung eintritt. Aufgrund der besonderen Konstellation des persistierenden HPT nach Transplantation, der in der Regel mit einer Hypophosphatämie und Hyperkalzämie verbunden ist, können Phosphatbinder und Vitamin-D-Präparate nicht eingesetzt werden, sodass in dieser Phase neben der erwähnten „Off-label“-Anwendung von Cinacalcet auch die Parathyreoidektomie eine effektive, sichere und kostengünstigere Therapiealternative darstellt.

Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Ein unbehandelter sekundärer Hyperparathyroidismus hat deletäre Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme und ist u. a. mit kardiovaskulärer Kalzifizierung und erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Das Fehlen qualitativ hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien für die pathogenetisch abgeleiteten Behandlungsstrategien darf nicht zu einem therapeutischen Nihilismus führen. Keine der vorhandenen Therapieoptionen (Phosphatbinder, Vitamin-D-Substitution, Kalzimetikum, Parathyreoidektomie) ist bei laborchemisch fassbarer effektiver Wirkung grundsätzlich den anderen im direkten Vergleich überlegen. Ohnehin muss individualisiert zumeist eine Kombinationstherapie angewendet werden.

Interessenkonflikt

Der Autor hat Referentenhonorare der Firma Amgen (Hersteller des Kalzimetikums Cinacalcet) erhalten.

Literatur:

- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913–21.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
- Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.
- Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037–40.
- Covic A, Kothawala P, Bernal M, et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1506–23.
- Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, et al. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2129–40.
- Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193–211.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945–53.
- Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, a uremic toxin. *Semin Dial* 2009; 22: 363–8.
- Zitt E, Neyer U. Management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. In: Carpi A, Donadio C, Tramonti G (eds). *Progress in hemodialysis – from emergent biotechnology to clinical practice*. InTech, Rijeka, 2011; 331–48.
- Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381–7.
- Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429–36.
- Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959–64.
- Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890–7.
- Giachelli CM, Jono S, Shioi A, et al. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 1): S34–S37.
- Jono S, McKee MD, Murray CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10–E17.
- Block GA, Hulbert-Heaton TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–17.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–18.
- KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1–S130.
- K/DOQI. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): S1–S201.
- Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1511–8.
- Lacson E Jr, Ikizler TA, Lazarus JM, et al. Potential impact of nutritional intervention on end-stage renal disease hospitalization, death, and treatment costs. *J Ren Nutr* 2007; 17: 363–71.
- Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1370–3.
- Sherman RA, Mehta O. Dietary phosphorus restriction in dialysis patients: potential impact of processed meat, poultry, and fish products as protein sources. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 18–23.
- Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 629–35.
- Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, et al. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 683–92.
- Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2): ii45–ii87.
- Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 388–96.
- Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1407–15.
- Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 619–37.
- Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004; 66: 1315–33.
- Cozzolino M, Mazzaferro S, Brandenburg V. The treatment of hyperphosphatemia in CKD: calcium-based or calcium-free phosphate binders? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 402–7.
- Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3823–31.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815–24.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245–52.
- Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renal Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952–65.
- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130–7.
- Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74: 1070–8.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–56.
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115–25.
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–65.
- Uhlir K, Berns JS, Kestenbaum B, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 773–99.
- Koller H, Zitt E, Staudacher G, et al. Variable parathyroid hormone(1-84)/carboxyterminal PTH ratios detected by 4 novel parathyroid hormone assays. *Clin Nephrol* 2004; 61: 337–43.
- Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010; 77: 93–100.
- Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1948–55.
- Chin J, Miller SC, Wada M, et al. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 903–11.
- Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4040–5.

48. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 982–9.
49. Urena P, Jacobson SH, Zitt E, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice – the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2852–9.
50. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516–25.
51. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800–7.
52. Sprague SM, Evenepoel P, Curzi MP, et al. Simultaneous control of PTH and CaxP is sustained over three years of treatment with cinacalcet HCl. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1465–76.
53. Zitt E, Fouque D, Jacobson SH, et al. Serum phosphorus reduction in dialysis patients treated with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism results mainly from parathyroid hormone reduction. *Clin Kidney J* 2013; 6: 287–94.
54. Zitt E, Jager C, Rosenkranz AR, et al. Effective use of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in Austrian dialysis patients – results of the Austrian cohort of the ECHO study. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 45–52.
55. Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793–800.
56. Block GA, Zaun D, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 578–89.
57. Aladren Regidor MJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009; 71: 207–13.
58. Henley C, Colloton M, Cattley RC, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1370–7.
59. Lopez I, Mendoza FJ, Guerrero F, et al. The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraosseous calcification in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1376–F1385.
60. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1327–39.
61. Zitt E, König M, Vychytil A, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1232–40.
62. Zitt E, Rix M, Urena Torres P, et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1956–61.
63. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1281–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)